

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Washington D.C. 20231
United States of America

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 11 July 1996 (11.07.96)	
International application No. PCT/EP95/04908	Applicant's or agent's file reference 1120Ltimun2
International filing date (day/month/year) 12 December 1995 (12.12.95)	Priority date (day/month/year) 13 December 1994 (13.12.94)
Applicant LANZENDORFER, Ghita et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

26 June 1996 (26.06.96)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 18 months from the priority date of, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b)

The International Bureau (WIPO) 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Peggy Steunenberg
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 730.91.11

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

NOTIFICATION CONCERNING
DOCUMENT TRANSMITTED

Date of mailing (day/month/year)
31 July 1997 (31.07.97)

International application No.
PCT/EP95/04908

International filing date (day/month/year)
12 December 1995 (12.12.95)

Applicant
BEIERSDORF AG et al.

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

Copy of the English translation of the International preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

F. Z. t. may r.

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRANSLATION
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

2

Applicant's or agent's file reference 1120Ltimmun2	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 95/04908	International filing date (day/month/year) 12/12/1995	Priority date (day/month/year) 13/12/1994
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K7/48		
Applicant BEIERSDORF AG et al.		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of the invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26/06/1996	Date of completion of this report 20.03.97
Name and mailing address of the IPEA/ EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT ..

International application No.

PCT/EP95/04908

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages _____, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 95/04908

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	7	YES
	Claims	1 - 6	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1 - 7	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 7	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

- Claim 6 is not clear (PCT Article 6) as it concerns a preparation but refers back to a use.
- For the assessment of the question whether the present claims 1 - 5 and 7 are industrially applicable, the PCT contains no standard criteria. Patentability can also depend on the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject of claims to the medical use of a compound; however, it does allow claims to a known compound for a first medical use and the use of such a compound for the preparation of a medicine intended for a new medical application. The arguments set out below must be considered in the light of this proviso.
- The following documents cited in the search report are cited here for the purpose of the present report for the first time; the numbering will be maintained in further proceedings:

D1 = EP-A-0 496 649

D2 = FR-A-2 699 818

D3 = EP-A-0 595 694

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D4 = EP-A-0 387 042

D5 = EP-A-0 402 049

D6 = Patent Abstracts of Japan, vol. 12, no. 308 (C-617) (3656), 14.07.89 and JP-A-01 096 106.

4. Novelty (PCT Article 33(2))

D1 discloses a compound containing caffeic acid which is suitable for use on the skin (cf. example 1). The subject matter of claim 6 is therefore not novel. The compounds cited in D1 are suitable for slowing down the ageing of the skin triggered by radicals. In order to substantiate the novelty of the subject matter of the present claims 1 - 5, it must be shown that these radical processes are not covered by the term immunosuppression. This has not been done.

The same argument applies to D2 and D3. D3 discloses on page 2, lines 25 - 30 that the resistance of cells is reduced by exposure to UV radiation, a phenomenon which can be mitigated through the use of radical catchers.

D4 discloses the use of alpha glucosyl rutin for the prevention and for the healing of "susceptive diseases" which come under "immunopathies" (weakening of the immune system?) (cf. D4, column 12, lines 23 - 28; relevant for the present claims 1 and 2).

D5 discloses the use of alpha glucosyl hesperidine for the prevention and treatment of "susceptive diseases" a term which covers "immunopathies" (weakening of the immune system?) (cf. D5, page 6, lines 4 - 6; relevant for the present claim 1).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D6 discloses a skin treatment agent containing flavones which counteracts skin ageing and has a wound-healing effect. It is not clear how the subject matter cited in claim 1 is delimited from D1, since the treatment of inflammatory phenomena and wound healing must be seen as synonymous terms.

- 5 The problem posed by the present application appears to have already been solved through the above mentioned prior art. It is known from D3 that the resistance of cells may be reduced by exposure to UV light and this phenomenon which, for example, can be inhibited for example by using radical catchers. In D3, flavonoid and caffeic acid derivatives are used (example 4). The selection of further substances from the group of flavonoids or cinnamic acid derivatives as in the present claim 7 can also not be the basis for an inventive step either (PCT Article 33(3) as it is not clear which additional problem is solved through this selection in a way that is not derivable.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 95/04908

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

The requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii) are not met as documents D1 - D5 are not cited in the description; the pertinent prior contained therein is not briefly outlined.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT


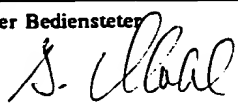
INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 24 MAR 1997
WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1120Ltimun2	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/04908	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/12/1995	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/12/1994
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K7/48		
Anmelder BEIERSDORF AG et al.		

<p>1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>16</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT)</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt _____ Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorität</p> <p>III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>

Datum der Einreichung des Antrags 26/06/1996	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.03.97
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  B. Merk Tel.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.)

☒ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung.

☐ der Beschreibung, Seite/n _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Seite/n _____, eingereicht mit dem Antrag.
Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.
Seite/n _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Ansprüche, Nr. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Nr. _____, in der nach Artikel 19 geänderten Fassung.
Nr. _____, eingereicht mit dem Antrag.
Nr. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.
Nr. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

☐ der Zeichnungen, Blatt/Abb. _____, in der ursprünglich eingereichten Fassung.
Blatt/Abb. _____, eingereicht mit dem Antrag.
Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.
Blatt/Abb. _____, eingereicht mit Schreiben vom _____.

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

☐ Beschreibung: Seite _____.
☐ Ansprüche: Nr. _____.
☐ Zeichnungen: Blatt/Abb. _____.

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erläuterungen zur Stützung dieser Feststellung

1. FESTSTELLUNG

Neuheit	Ansprüche 7 _____	JA
	Ansprüche 1-6 _____	NEIN
Erfinderische Tätigkeit	Ansprüche _____	JA
	Ansprüche 1-7 _____	NEIN
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ansprüche 1-7 _____	JA
	Ansprüche _____	NEIN

2. UNTERLAGEN UND ERLÄUTERUNGEN

1. Anspruch 6 ist nicht klar (Art. 6 PCT), da er auf eine Zubereitung gerichtet ist, sich aber auf eine Verwendung zurückbezieht.
2. Für die Beurteilung der Frage, ob die vorliegenden Ansprüche 1-5 und 7 gewerblich anwendbar sind, enthält der PCT keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand der Ansprüche, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es läßt jedoch Ansprüche zu, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind. Die folgende Argumentation ist unter der vorstehenden Voraussetzung zu betrachten.
3. Die folgenden im Recherchenbericht zitierten Dokumente wurden für die Zwecke dieses schriftlichen Bescheids

THIS PAGE BLANK (USPTO)

erstmalig angegeben; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1 = EP-A-0496649
D2 = FR-A-2699818
D3 = EP-A-0595694
D4 = EP-A-0387042
D5 = EP-A-0402049
D6 = PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 12, no.308
(C-617) (3656), 14.07.89 & JP-A-01096106

4. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

D1 offenbart eine Zusammensetzung enthaltend Kaffeesäure, welche geeignet ist, auf der Haut angewendet zu werden (vgl. Beispiel 1). Der Gegenstand des Anspruchs 6 ist daher nicht neu. Die in D1 genannten Zusammensetzungen sind geeignet, um den Alterungsprozess der Haut, ausgelöst durch Radikale, zu verlangsamen. Um die Neuheit des Gegenstands der vorliegenden Ansprüche 1-5 nachzuweisen wäre glaubhaft zu machen, daß jene radikalischen Prozesse nicht unter den Begriff Immunsuppression fallen. Dies ist nicht geschehen.

Dieselbe Argumentation gilt für D2 und D3, wobei darauf hinzuweisen ist, daß in D3 auf Seite 2, Zeilen 25-30 offenbart ist, daß die Abwehrkräfte von Zellen durch den Einfluß von UV-Strahlen verringert werden, was durch die Anwendung von Radikalfängern bekämpft werden kann.

D4 offenbart die Verwendung von alpha-Glucosylrutin zur Vorbeugung und zur Heilung von "suceptive diseases", worunter "immunopathies" (Schwächung des Immunsystems?) fallen (vgl. D4, Spalte 12, Zeilen 23-28; relevant für die vorliegenden Ansprüche 1 und 2).

D5 offenbart die Verwendung von alpha-Glucosylhesperidin

THIS PAGE BLANK (USPTO)

zur Vorbeugung und zur Heilung von "suceptive deseases", worunter "immunopathies" (Schwächung de Immunsystems?) fallen (vgl. D5, Seite 6, Zeilen 4-6; relevant für den vorliegenden Anspruch 1).

D6 offenbart ein Hautbehandlungsmittel mit einem Gehalt an Flavonen, welches gegen die Alterung der Haut wirkt und einen wundheilenden Effekt aufweist. Es ist nicht ersichtlich, wie der in Anspruch 1 genannte Gegenstand von D1 abgegrenzt werden kann, da die Behandlung entzündlicher Erscheinungen und die Wundheilung als synonyme Ausdrücke angesehen werden müssen.

5. Die der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe scheint bereits durch den oben genannten Stand der Technik gelöst worden zu sein. Aus D3 ist bekannt, daß die Abwehrkräfte von Zellen durch UV-Einfluß verringert werden können, was beispielsweise durch den Einsatz von Radikalfängern verhindert werden kann. In D3 werden Flavonoide und Kaffeesäurederivate eingesetzt (Beispiel 4). Die Auswahl weiterer Wirkstoffe aus der Gruppe der Flavonoide oder Zimtsäurederivate wie im vorliegenden Anspruch 7 kann ebenfalls keine erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT) begründen zu können, da nicht ersichtlich ist, welche zusätzliche Aufgabe durch diese Auswahl in nicht herleitbarer Weise gelöst wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

Die Erfordernisse der Regel 5.1(a)(ii) PCT sind nicht erfüllt worden, da in der Beschreibung die Dokumente D1-D6 nicht angegeben sind; der darin enthaltene einschlägige Stand der Technik ist nicht kurz umrissen worden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1120Lt1mmun2	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 95/04908	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/12/95	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/12/94
Anmelder BEIERSDORF AG et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,

☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,

☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.

☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:

Abb. Nr. ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen ☐ keine der Abb.
☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K7/48 A61K7/42 A61K31/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 496 649 (SYNTHELABO) 29.Juli 1992 siehe das ganze Dokument ---	1-6
X	FR,A,2 699 818 (OREAL) 1.Juli 1994 siehe Ansprüche ---	1-7
X	EP,A,0 595 694 (OREAL) 4.Mai 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-7
X	GB,A,2 259 014 (FISCHER PHARMACEUTICALS LIMITE) 3.März 1993 siehe Seite 2, Zeile 13 - Seite 3, Zeile 6; Ansprüche; Beispiele 9-12 ---	1-7
X	EP,A,0 387 042 (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 12.September 1990 siehe Ansprüche ---	1,2
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8.März 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20.03.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Henry, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 402 049 (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 12.Dezember 1990 siehe Ansprüche ---	1,2
X	EP,A,0 577 143 (ALFATEC PHARMA GMBH) 5.Januar 1994 siehe Ansprüche ---	1,2
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13 no. 308 (C-617) [3656] ,14.Juli 1989 & JP,A,01 096106 (SHISEIDO CO LTD) 14.April 1989, siehe Zusammenfassung ---	1,2
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12 no. 496 (C-555) [3343] ,23.Dezember 1988 & JP,A,63 208506 (NONOGAWA SHOJI K.K.) 30.August 1988, siehe Zusammenfassung -----	1,2

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern Aktenzeichen

PCT/EP 95/04908

Im Rechenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0496649	29-07-92	FR-A- 2671724	24-07-92
FR-A-2699818	01-07-94	CA-A- 2130449	07-07-94
		CN-A- 1097616	25-01-95
		EP-A- 0627909	14-12-94
		WO-A- 9414414	07-07-94
		JP-T- 7504209	11-05-95
EP-A-0595694	04-05-94	FR-A- 2697159	29-04-94
		CA-A- 2108804	23-04-94
		JP-A- 7010739	13-01-95
		US-A- 5431912	11-07-95
GB-A-2259014	03-03-93	AU-B- 654030	20-10-94
		AU-B- 2122092	25-02-93
		CA-A- 2076467	24-02-93
		DE-A- 4227806	25-02-93
		ES-A- 2050074	01-05-94
		FR-A- 2680466	26-02-93
		PT-A- 100800	28-02-94
EP-A-0387042	12-09-90	JP-A- 3027293	05-02-91
		AT-T- 118550	15-03-95
		CA-A- 2011618	08-09-90
		DE-D- 69016800	23-03-95
		DE-T- 69016800	20-07-95
		ES-T- 2071010	16-06-95
		US-A- 5145781	08-09-92
		JP-A- 3058790	13-03-91
EP-A-0402049	12-12-90	JP-A- 3007593	14-01-91
		AT-T- 124996	15-07-95
		CA-A- 2018085	03-12-90
		DE-D- 69020810	17-08-95
		DE-T- 69020810	04-01-96
EP-A-0577143	05-01-94	DE-A- 4221834	05-01-94
		DE-C- 4221835	03-03-94
		DE-A- 4221879	05-01-94

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter application No

PCT/EP 95/04908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 A61K7/42 A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 496 649 (SYNTHELABO) 29 July 1992 see the whole document ---	1-6
X	FR,A,2 699 818 (OREAL) 1 July 1994 see claims ---	1-7
X	EP,A,0 595 694 (OREAL) 4 May 1994 cited in the application see claims ---	1-7
X	GB,A,2 259 014 (FISCHER PHARMACEUTICALS LIMITE) 3 March 1993 see page 2, line 13 - page 3, line 6; claims; examples 9-12 ---	1-7
X	EP,A,0 387 042 (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 12 September 1990 see claims ---	1,2
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 1996

Date of mailing of the international search report

20.03.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No

PCT/EP 95/04908

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 402 049 (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 12 December 1990 see claims ---	1,2
X	EP,A,0 577 143 (ALFATEC PHARMA GMBH) 5 January 1994 see claims ---	1,2
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 13 no. 308 (C-617) [3656] ,14 July 1989 & JP,A,01 096106 (SHISEIDO CO LTD) 14 April 1989, see abstract ---	1,2
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12 no. 496 (C-555) [3343] ,23 December 1988 & JP,A,63 208506 (NONOGAWA SHOJI K.K.) 30 August 1988, see abstract -----	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No
PCT/EP 95/04908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0496649	29-07-92	FR-A- 2671724	24-07-92
FR-A-2699818	01-07-94	CA-A- 2130449	07-07-94
		CN-A- 1097616	25-01-95
		EP-A- 0627909	14-12-94
		WO-A- 9414414	07-07-94
		JP-T- 7504209	11-05-95
EP-A-0595694	04-05-94	FR-A- 2697159	29-04-94
		CA-A- 2108804	23-04-94
		JP-A- 7010739	13-01-95
		US-A- 5431912	11-07-95
GB-A-2259014	03-03-93	AU-B- 654030	20-10-94
		AU-B- 2122092	25-02-93
		CA-A- 2076467	24-02-93
		DE-A- 4227806	25-02-93
		ES-A- 2050074	01-05-94
		FR-A- 2680466	26-02-93
		PT-A- 100800	28-02-94
EP-A-0387042	12-09-90	JP-A- 3027293	05-02-91
		AT-T- 118550	15-03-95
		CA-A- 2011618	08-09-90
		DE-D- 69016800	23-03-95
		DE-T- 69016800	20-07-95
		ES-T- 2071010	16-06-95
		US-A- 5145781	08-09-92
		JP-A- 3058790	13-03-91
EP-A-0402049	12-12-90	JP-A- 3007593	14-01-91
		AT-T- 124996	15-07-95
		CA-A- 2018085	03-12-90
		DE-D- 69020810	17-08-95
		DE-T- 69020810	04-01-96
EP-A-0577143	05-01-94	DE-A- 4221834	05-01-94
		DE-C- 4221835	03-03-94
		DE-A- 4221879	05-01-94



—

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 7/48, 7/42, 31/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/18382 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Juni 1996 (20.06.96)
--	-----------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP95/04908**(22) Internationales Anmeldedatum: **12. December 1995
(12.12.95)**(30) Prioritätsdaten:
P 44 44 238.6 13. December 1994 (13.12.94) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): **BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).**

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LANZENDÖRFER, Ghita [DE/DE]; Uhlandstrasse 56, D-22087 Hamburg (DE). STÄB, Franz [DE/DE]; Bäckerstrasse 3, D-21379 Echem (DE). UNTIEDT, Sven [DE/DE]; Eimsbütteler Chaussee 88, D-20259 Hamburg (DE).**(74) Gemeinsamer Vertreter: **BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).**(81) Bestimmungsstaaten: **JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).****Veröffentlicht***Mit internationalem Recherchenbericht.*(54) Title: **USE OF FLAVONOIDS AS IMMUNOMODULATING OR IMMUNO-PROTECTIVE AGENTS IN COSMETIC AND DERMATOLOGICAL PREPARATIONS**(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON FLAVONOIDEN ALS IMMUNMODULIERENDE ODER IMMUNSCHÜTZENDE AGENZIE IN KOSMETISCHEN UND DERMATOLOGISCHEN ZUBEREITUNGEN****(57) Abstract**

The invention concerns the use of cosmetic and dermatological preparations containing: a) one or a plurality of compounds from the flavonoid group; or b) an active substance combination comprising one or a plurality of compounds selected from the flavonoid group combined with one or a plurality of compounds selected from the cinnamic acid derivative group; and c) optionally in addition one or a plurality of compounds from the antioxidant group, for the treatment or prevention of UVB-radiation-induced immunosuppression, in particular for the treatment or prevention of inflammatory, allergic or auto-immunoreactive phenomena, and for protecting cells which participate in the immune response of the skin.

(57) Zusammenfassung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung kosmetischer und dermatologischer Zubereitungen mit a) einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Flavonoide oder mit b) einem Gehalt an einer Wirkstoffkombination, enthaltend eine Verbindung oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Flavonoide in Kombination mit einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Zimtsäurederivate und c) gegebenenfalls einem zusätzlichen Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Antioxidantien zur Behandlung oder prophylaktischen Behandlung der durch UVB-Strahlung induzierten Immunsuppression, insbesondere zur Behandlung oder prophylaktischen Behandlung entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Erscheinungen und zum Schutz von Zellen, welche an der Immunantwort der Haut beteiligt sind.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung von Flavonoiden als immunmodulierende oder immunschützende Agenzien in kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Wirkstoffe und Zubereitungen, solche Wirkstoffe enthaltend, zur kosmetischen oder dermatologischen Behandlung und/oder Prophylaxe entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Erscheinungen, sowie zum Schutz von Zellen, welche an der Immunantwort der Haut beteiligt sind.

Die Haut, insbesondere die Epidermis, ist als Barriereorgan des menschlichen Organismus in besonderem Maße äußeren Einwirkungen unterworfen. Nach dem heutigen wissenschaftlichen Verständnis repräsentiert die Haut ein immunologisches Organ, das als immunkompetentes peripheres Kompartiment eine eigene Rolle in induktiven, effektiven und regulativen Immunprozessen des Gesamtorganismus spielt.

Unter den physikalischen Umwelteinflüssen kommt dem Licht eine bedeutende Stellung zu. Die schädigende Wirkung des ultravioletten Teils der Sonnenstrahlung auf die Haut ist allgemein bekannt. Während Strahlen mit Wellenlängen kleiner als 290 nm (der sogenannte UVC-Bereich), von der Ozonschicht in der Erdatmosphäre absorbiert werden, verursachen Strahlen im Bereich zwischen 290 und 320 nm, dem sogenannten UVB-Bereich, ein Erythem, einen einfachen Sonnenbrand oder sogar mehr oder weniger starke Verbrennungen. Als ein Maximum der Erythemwirksamkeit des Sonnenlichtes wird der engere Bereich um 308 nm angegeben.

Ultraviolettes Licht aus dem Wellenlängenbereich zwischen ca. 320 und 400 nm (UVA-Bereich) kann ebenfalls Folgeschäden der Haut hervorrufen. So ist erwie-

s n, daß auch UVA-Strahlung zu einer Schädigung der elastischen und kollagenen Fasern des Bindegewebes führt, was die Haut vorzeitig altern läßt (sogenanntes Photoaging), und daß sie als Ursache zahlreicher phototoxischer und photoallergischer Reaktionen zu sehen ist. Der schädigende Einfluß der UVB-Strahlung kann durch UVA-Strahlung verstärkt werden.

Bei der Entwicklung topischer Sonnenschutzmittel ist die UVB-Strahlung von besonderem Interesse, da hier das Aktionsspektrum für die akut entzündlichen Prozesse (Sonnenbrand) und chronischen Schäden (Photoaging) angesiedelt ist.

Neben diesen Effekten kann es bei UVB-Einwirkung ferner zu einer gravierenden Änderung der intraepidermalen immunologischen Situation kommen, die man als UVB-induzierte Immunsuppression bezeichnet. Dabei sind unter Umständen, je nach Strahlendosis, tiefgreifende Veränderungen der immunologischen Abläufe der Haut, mit sowohl lokalen als auch systemischen Auswirkungen, mögliche Folgen.

Immunsuppression im allgemeinen ist die Unterdrückung oder Abschwächung der Reaktivität des Immunsystems. Die UVB-induzierte Immunsuppression kann in lokale und systemische Effekte aufgegliedert werden. Letztlich umfaßt sie eine Vielzahl verschiedenster Aspekte, welche alle eine Reduktion der normalen immunologischen Abwehrmechanismen der Haut beinhalten. So wurde am Modell UVB-bestrahlter Mäuse schon sehr früh der Zusammenhang des verstärkten Tumorwachstums mit immunsuppressiver Wirkung des UVB-Lichtes in Zusammenhang gesetzt. Diese UVB-induzierte Immunsuppression wird heutzutage als Mechanismus diskutiert, mittels dessen an sich hoch immunogene, UVB-induzierte neoplastische Zellen sich der immunologischen Abwehr, und damit ihrer eigenen Zerstörung, entziehen.

Weiterhin kommt es bei UVB-Bestrahlung zu einer starken Abnahme der Kontakt-Hypersensitivitätsreaktion gegenüber manchen die Haut sensibilisierenden Agenzien. Der Grund dafür könnte in einer drastischen Verminderung der Anzahl der epidermalen Langerhanszellen liegen und/oder einer Änderung deren Morphologie und Funktionalität. Langerhanszellen aber stellen den afferenten Arm der immunologischen Abwehr der Haut dar. Ferner unterbleiben effektive Abwehrreaktionen gegen infektiöse Keime wie z.B. Candida albicans oder Herpes simplex Virus.

Schließlich wird als Folge einer dermatologisch relevanten UVB-Exposition die Expression des "Intercellular Adhesion Molecule-1" auf epidermalen Keratinocyten supprimiert. Dieses zelloberflächenständige Glycoprotein (auch ICAM-1 genannt) ist eine der wichtigsten zellulären Kommunikationsstrukturen, über die direkte Zell-Zell-Kontakte zwischen epidermalen Keratinocyten und Leukocyten wie z.B. T-Lymphocyten und Monocyten reguliert werden.

Die UVB-induzierte Immunsuppression betrifft also ein breites Spektrum immunologischer Dysfunktionen, welche in einer Reduktion der normalerweise ablaufenden Abwehrreaktionen resultieren.

Es ist zwar üblich, gegen die unmittelbare Einwirkung der ultravioletten Strahlung absorbierende Agentien, nämlich die üblichen Lichtschutzsubstanzen zu verwenden.

Zum Schutz gegen die Strahlen des UVA-Bereichs werden beispielsweise vorwiegend Derivate des Dibenzoylmethans verwendet.

Zum Schutz gegen UVB-Strahlung sind viele Verbindungen bekannt, bei denen es sich vorwiegend um Derivate des 3-Benzylidencamphers, der 4-Aminobenzoessäure, der Zimtsäure, der Salicylsäure, des Benzophenons sowie auch des 2-Phenylbenzimidazols handelt.

Es war auch weiterhin bekannt, Radikalfänger als gegen durch UV-Strahlung induzierte photooxidative Erscheinungen in der Haut wirkende Agenzien einzusetzen. Bekanntlich handelt es sich bei solchen photochemischen Reaktionsprodukten vorwiegend um radikalische Verbindungen, beispielsweise Hydroxylradikale oder Superoxidradikalanionen. Auch undefinierte radikalische Photoprodukte, welche in der Haut selbst entstehen, können aufgrund ihrer hohen Reaktivität unkontrollierte Folgereaktionen an den Tag legen. Aber auch Singulett-sauerstoff, ein nichtradikalischer angeregter Zustand des Sauerstoffmoleküls kann bei UV-Bestrahlung auftreten, ebenso kurzlebige Epoxide und viele andere reaktive Sauerstoff-Spezies. Singulett-sauerstoff beispielsweise zeichnet sich gegenüber dem normalerweise vorliegenden Triplett-sauerstoff (radikalischer

Grundzustand) durch gesteigerte Reaktivität aus. Allerdings existieren auch angeregte, reaktive (radikalische) Triplettzustände des Sauerstoffmoleküls.

So ist bereits vorgeschlagen worden, Vitamin E bzw. Vitamin E-Ester, Substanzen mit bekannter antioxidativer Wirkung, in Lichtschutzformulierungen einzusetzen. Der Hintergrund war allerdings stets UV-Schutz durch Lichtabsorption oder Schutz gegen photooxidative Prozesse. Außerdem war die Wirksamkeit von Vitamin E aus topischen Vehikeln schwach. Auch eine hohe Dosierung brachte keine Abhilfe, da besonders bei Vitamin E eine eher prooxidative Wirkung erzielt wurde.

Auch Kombinationen von 2,4-O-Furfurylidensorbitol, Thiolen und Vitamin E zur Stärkung des hauteigenen Immunsystems, welche in PCT/DE93/00773 angeführt werden, sind hinter den Erwartungen zurückgeblieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher und diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst, Wirkstoffe und Zubereitungen, solche Wirkstoffe enthaltend, zur Verfügung zu stellen, mit Hilfe derer

- eine wirksamere Prophylaxe gegen die UVB-Immunsuppression bewirkt werden kann.
- das durch die UVB-Immunsuppression bereits geschädigte Immunsystem wieder gekräftigt werden kann.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen wirken in dieser Weise.

Es war überraschend und für den Fachmann nicht vorauszusehen, daß die kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der durch UVB-Strahlung induzierten Immunsuppression, gekennzeichnet durch einen therapeutisch oder kosmetisch wirksamen Gehalt an nachfolgend spezifizierten Substanzen

sowie die

Verwendung kosmetisch oder dermatologisch unbedenklicher, nachfolgend spezifizierter Substanzen zur kosmetischen oder dermatologischen Behandlung und/oder Prophylaxe der durch UVB-Strahlung induzierten Immunsuppression

die Lösung dieser Aufgaben darstellen würde.

Insbesondere vorteilhaft werden die erfindungsgemäßen Substanzen gewählt aus der Gruppe der Flavonoide und ihrer Glucoside, aus der Gruppe der Zimtsäurederivate sowie aus der Gruppe der Tocopherole und ihrer Derivate.

Die Schrift JP-OS Hei-06-138,941 beschreibt zwar orale Zubereitungen mit einem Gehalt an wasserlöslichen Glucosiden, welche beispielsweise gewählt werden können aus der Gruppe α -Glucosylrutin, α -Glucosylmyricitrin, α -Glucosylisoquercitrin und α -Glucosylquercitrin. Die Schrift JP-OS Hei-04-363,395 beschreibt ein Verfahren, die Zersetzung von Parfümbestandteilen zu verhindern, welche sich unter anderem durch einen Zusatz an α -Glucosylrutin zu den entsprechenden Zubereitungen auszeichnet. Ferner beschreiben die Schriften EP-OS 586 303 und EP-OS 595 694 die Verwendung von Flavonoiden als Antioxidantien bzw. Lichtschutzsubstanzen in Kosmetika. Weiterhin ist aus US-PS 4,144,325 und 4,248,861 sowie aus zahlreichen anderen Dokumenten bekannt, Vitamin E in kosmetischen und dermatologischen Lichtschutzformulierungen einzusetzen. Die erfindungsgemäße Verwendung des Vitamins E und seiner Derivate zur kosmetischen oder dermatologischen Prophylaxe der durch UVB-Strahlung induzierten Immunsuppression wurde indes nicht durch den Stand der Technik nahegelegt.

Kein Hinweis ist diesen Schriften aber zu entnehmen, welcher in die Richtung der vorliegenden Erfindung weisen könnte.

Die vorstehenden Aufgaben werden gemäß der Erfindung gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung kosmetischer und dermatologischer Zubereitungen mit

a) einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Flavonoide oder mit

b) einem Gehalt an einer Wirkstoffkombination, enthaltend eine Verbindung oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Flavonoide in Kombination

mit einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Zimtsäurederivate und

c) gegebenenfalls einem zusätzlichen Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Antioxidantien zur Behandlung oder prophylaktischen Behandlung der durch UVB-Strahlung induzierten Immunsuppression, insbesondere zur Behandlung oder prophylaktischen Behandlung entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Erscheinungen und zum Schutz von Zellen, welche an der Immunantwort der Haut beteiligt sind.

Wirkstoffkombinationen b), deren Verwendung und Zubereitungen, die diese enthalten werden bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe für die genannten Zwecke und ihre Verwendung als immunmodulierende oder immunschützende Wirkstoffe, insbesondere in kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen.

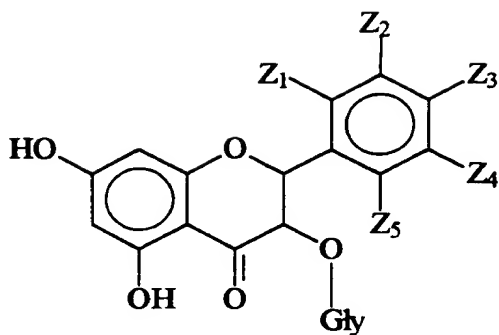
Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen dienen zum Schutz immunkompetenter Zellen wie Langerhanszellen und zum Schutz von Zellbestandteilen.

Topische Zubereitungen werden bevorzugt.

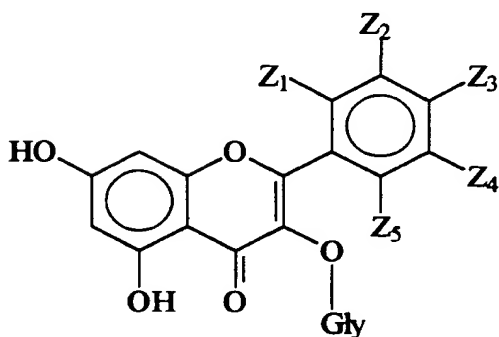
Bevorzugte erfindungsgemäße Flavonoide sind beispielsweise hydroxylierte Flavone, Flavanone, Isoflavone oder Chalcone und jeweils auch deren Glycoside, aber auch diese nicht hydroxylierten Grundstrukturen bzw. Stammsubstanzen.

Die erfindungsgemäßen Flavonoide werden im folgenden auch mit A), die erfindungsgemäßen Zimtsäurederivate mit B) und die erfindungsgemäßen Antioxidantien auch mit C) bezeichnet.

Erfindungsgemäß werden die Flavonoide A) bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformeln

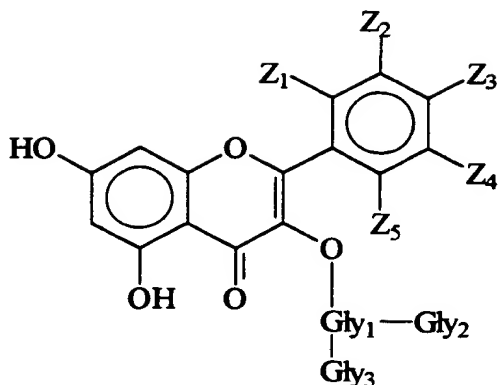


und

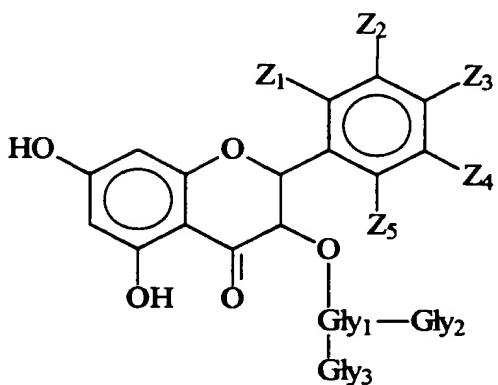


wobei $Z_1 - Z_5$ unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe H, OH und O-Alkyl, wobei die Alkylgruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 - 18 C-Atome aufweisen können, und wobei Gly gewählt wird aus der Gruppe der Mono- und Oligoglycosidreste oder auch H darstellen kann. Bevorzugte Glycosidreste sind die für Gly₁ - Gly₃ nachstehend angegebenen.

Weitere erfindungsgemäße Flavonoide werden vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Substanzen der folgenden Formeln:



sowie



worin Z₁ - Z₅ die oben angegebenen Bedeutung haben und Gly₁, Gly₂ und Gly₃ Monoglycosidreste darstellen.

Bevorzugt werden Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe der Hexosylreste, insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Apiosyl, Arabinosyl, Biosidyl, Galactosyl, Gulosyl, Glucoronidyl, Idosyl, Mannosyl, Talosyl und Xylosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden

Besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung ist, das oder die Flavonglycoside zu wählen aus der Gruppe alpha-Glucosylrutin, alpha-Glucosylmyricitrin, alpha-Glucosylisoquercitrin und alpha-Glucosylquercitrin.

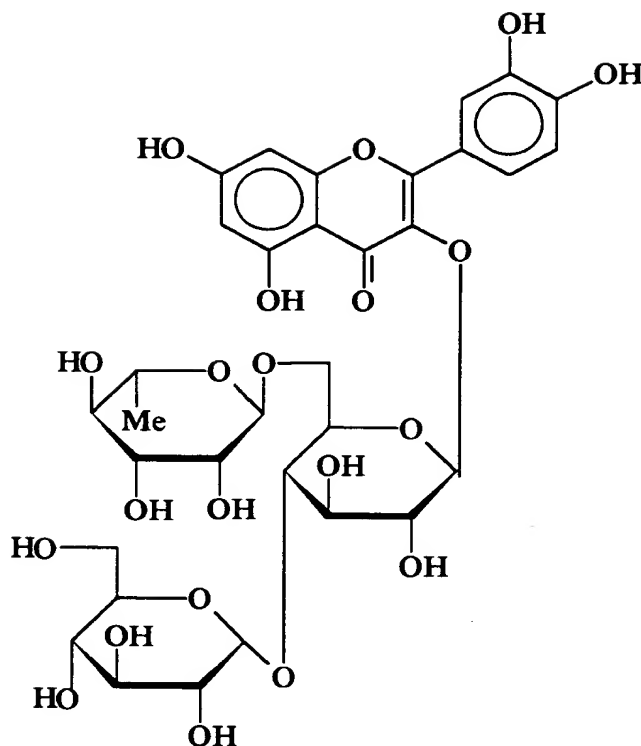
Darüber hinaus sind besonders erfindungsgemäß bevorzugt Verbindungen wie alpha-Glycosylrutin, alpha-Glycosylhesperidin, alpha-Glycosylnaringin, alpha-Mannosylrutin, alpha-Rhamnosylrutin.

Es kann ebenfalls vorteilhaft sein auf die oben erwähnten glycosidischen Reste Gly₁₋₃ zu verzichten und die nicht substituierten Flavonoide (Gly₁₋₃ = H), wie z. B. Quercitin, zu verwenden. Ebenso kann es von Vorteil sein Flavonoide zu verwenden, deren Glucosid-Rest über phenolische OH-Funktionen an C7, C4', C3' oder C5' gebunden ist.

Weiterhin kann es von Vorteil sein, Flavonoide zu verwenden, deren phenolische OH-Funktion an C9 frei vorliegt (sogenannte Chalkone). Insbesondere ist es vorteilhaft aus dieser Gruppe Neohesperidin-Dihydrochalcon zu verwenden.

Vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung ist es, das oder die Flavonoide zu wählen aus der Gruppe Quercitin, Rutin, Chrysin, Kaempferol, Myricetin, Rhamnetin, Apigenin, Luteolin, Naringin, Hesperidin, Naringenin, Hesperitin, Morin, Phloridzin, Diosmin, Fisetin, Vitexin, Neohesperidin Dihydrochalcon, Flavon, Glucosylrutin und Genistein.

Die erfindungsgemäß besonders bevorzugten Flavonoide sind Chrysin, Naringin, Hesperidin, Naringenin, Hesperetin, Morin, Phloridzin, Diosmin, Neohesperidin-Dihydrochalcon, Flavon und insbesondere alpha-Glucosylrutin der Formel



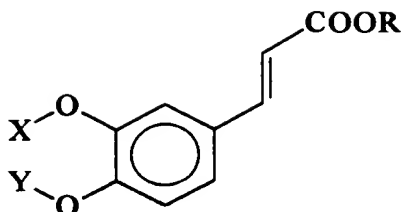
Darüberhinaus kann es vorteilhaft sein im Sinne der Erfindung handelsübliche, flavonoidhaltige Pflanzenextrakte zu verwenden. Bei diesen kann es sich um nach den üblichen Methoden gewonnene wässrig-alkoholische bzw. wässrig-glykolische Extrakte sowie trockene Extrakte handeln.

Insbesondere als vorteilhaft haben sich erwiesen: Zitrusfruchtschalen- oder -kernextrakt (z. B. Citricidal/Fa. Synthapharm), Soyaextrakt (z. B. Phytodermin/Fa. Chem. Laboratorium Dr. Kurt Richter GmbH), Sophora Japonica-Extrakt (z. B. Sophorine/Fa. Solabia), Frauendisteleextrakt (z. B. Psoralen Silymarin/Fa. Mani GmbH Chemische Produkte), Katzenpfötchenblütenextrakt, Spinatextrakt und ein gemischter Pflanzenextrakt aus Passionsblumen, schwarzen Johannisbeeren und Weinbättern (AE Complex/Fa. Solabia).

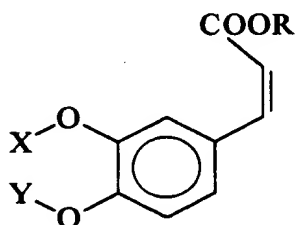
Geeignete Zimtsäurederivate sind z.B. Hydroxyzimtsäuren und deren Derivate, wobei die Derivate z.B. die im folgenden definierten sein können.

Erfindungsgemäß können Zimtsäurederivate der allgemeinen Formel

11



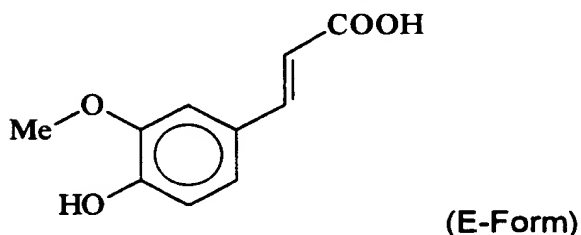
und/oder wirksame Mengen an Zimtsäurederivaten der allgemeinen Formel



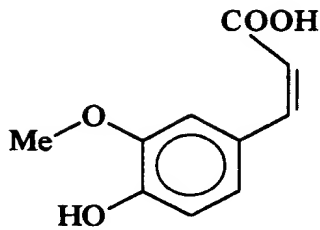
verwendet werden, wobei die Gruppen X, Y und R unabhängig voneinander gewählt werden können aus der Gruppe H, verzweigtes bzw. unverzweigtes Alkyl mit 1 - 18 C-Atomen.

Es können die Säuren oder deren Salze verwendet werden, vorzugsweise die physiologisch verträgliche Salze, beispielsweise wasserlösliche Salze (Natrium-, Kaliumsalze).

Als besonders vorteilhaftes Zimtsäurederivat im Sinne der vorliegenden Erfindung wird die Ferulasäure angesehen. Ferulasäure (4-Hydroxy-3-methoxyzimtsäure, Kaffeesäure-3-methylether) ist durch die Strukturformel



bzw.

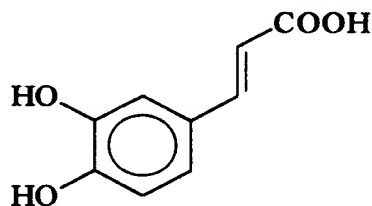


(Z-Form)

gekennzeichnet. Sie ist in Pflanzen weit verbreitet und kommt z.B. in Rüben, Getreide und dem Milchsaft der namensgebenden Doldenblütlern *Ferula asafoetida* und *Ferula nartex* vor. Die E-Form ist unter Normalbedingungen ein farblos-kristalliner Festkörper, die Z-Form liegt unter Normalbedingungen als gelbliches Öl vor.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist bevorzugt E-Ferulasäure zu verwenden. Es ist jedoch gegebenenfalls auch von Vorteil, Z-Ferulasäure bzw. beliebige Gemische aus E- und Z-Ferulasäure einzusetzen.

Eine weiteres erfindungsgemäß bevorzugtes Derivat der Zimtsäure ist die Kaffeesäure, welche sich durch die Struktur



auszeichnet. Sie ist eine weit verbreitete Pflanzensäure und z.B. in Kaffee, Tabak, Mohn und Löwenzahn enthalten.

Es ist auch gegebenenfalls vorteilhaft Pflanzenextrakte mit einem Gehalt an erfindungsgemäßen Zimtsäurederivaten, insbesondere Ferulasäure und/oder Kaffeesäure, zu verwenden.

Unter dem Begriff „Derivate der Kaffeesäure oder Ferulasäure“ sind zu verstehen ihr kosmetisch oder pharmakologisch unbedenklichen Ester, Salze und Basenaddukte, insbesondere solche, wie sie bei den Zimtsäurederivaten vorstehend beschrieben sind.

Bevorzugte erfindungsgemäße Kombinationen sind Kombinationen von einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der oben aufgeführten Flavonoide oder Kombinationen von einem oder mehreren Vertretern der Flavonoide mit einem Derivat der Zimtsäure oder auch die Kombination mit mehreren Zimtsäurederivaten.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind die Kombinationen von Flavonoiden, Flavonglucosiden bzw. flavonoidhaltigen pflanzlichen Extrakten mit Ferulasäure sowie die Kombination von synthetisch modifizierten, insbesondere glykosylierten Flavonoiden wie alpha-Glukosylrutin mit Zimtsäurederivaten.

Das Gewichtsverhältnis der Zimtsäurederivate zu dem oder den Flavonoiden beträgt vorteilhaft 25 : 1 bis 1 : 25, bevorzugt 5 : 1 bis 1 : 5, insbesondere bevorzugt etwa 2 : 1 bis 1 : 2.

Besonders bevorzugt werden Zubereitungen mit Kombinationen b), die alpha-Glucosylrutin und/oder Ferulasäure enthalten.

In den erfindungsgemäßen Zubereitungen können als alleinige Wirkstoffe die Verbindungen der Gruppe A oder die der Kombination der Wirkstoffe A) und b) vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können aber bevorzugt neben den Wirkstoffen A) oder der Kombination von A) und B) auch noch einen Gehalt an einem Antioxidans oder mehreren Antioxidantien C) haben.

Vorteilhaft können die erfindungsgemäßen Antioxidantien C) aus der Gruppe der Tocopherole und deren Derivaten ausgewählt werden. Die Tocopherole, auch Vitamin E genannt, leiten sich vom Grundkörper Tocol (2-Methyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-ol) ab. Dem natürlich am häufigsten vorkommenden und bedeutendsten α -Tocopherol kommt die Konfiguration 2R,4'R,8'R zu. Es wird gelegentlich auch RRR- α -Tocopherol genannt.

Die erfindungsgemäß bevorzugten Tocopherolderivate sind das α -Tocopherol und seine Ester, insbesondere das α -Tocopherylacetat. Ester von Säuren mit 2 - 18, insbesondere 2 - 8 C-Atomen werden bevorzugt.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Weiterhin ist es vorteilhaft Antioxidantien C) aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil, Thioredoxin, und Glutathion, ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakarzensäure, Nordihydroguajaretensäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Sesamol, Sesamol, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe zu verwenden.

Die Menge der vorgenannten Antioxidantien C) (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 - 20 Gew.-%, insbesondere 1 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und/oder dermatologischen Formulierungen können wie üblich zusammengesetzt sein und zur Prophylaxe und/oder zur Behandlung der Haut im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Prophylaxe und/oder Behandlung im Sinne der Kosmetik dienen. Sie können aber auch in Schminkprodukten in der dekorativen Kosmetik eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 Gew.-% bis 6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Stoffe A) oder der Kombination von A) und B).

Es ist erfindungsgemäß vorteilhaft, Kombinationen aus mehreren Antioxidantien zu verwenden, insbesondere, wenn wenigstens eine der Komponenten gewählt wird aus der Gruppe der Flavonoide bzw. deren Glucoside und der Zimtsäurederivate ausgewählt wird.

Vorteilhaft ist es insbesondere, Kombinationen aus mindestens einer Verbindung aus den Flavonoiden A) bzw. deren Derivaten, mindestens einer Verbindung aus den Zimtsäurederivaten B) sowie Vitamin E bzw. seinen Derivaten C) zu verwenden.

Vorteilhaft ist es insbesondere, Kombinationen aus synthetisch modifizierten, z. B. glykosylierten Flavonoiden bzw. deren Derivaten, Ferulasäure sowie Vitamin E bzw. seinen Derivate zu verwenden. Ebenso ist es insbesondere vorteilhaft, Kombinationen aus natürlichen Flavonoiden bzw. deren Derivaten, Zimtsäure und deren Derivaten sowie Vitamin E bzw. seinen Derivate zu verwenden.

Die Gewichtsanteile von Wirkstoffen der Gruppe der Flavonoide bzw. deren Derivaten und der Gruppe der Zimtsäure bzw. ihrer Derivate können in Kombinationen in einem weiten Verhältnisbereich variiert werden. Vorzugsweise beträgt das Gewichts-Verhältnis der Wirkstoffe 20:1 bis 1:20, insbesondere 10:1 bis 1:10, besonders bevorzugt 2:1 bis 1:2.

Die Gewichtsanteile von Wirkstoffen der Gruppe der Flavonoide bzw. deren Derivaten und der Gruppe des Tocopherols bzw. seiner Derivate können in Kombinationen in ebenfalls einem weiten Verhältnisbereich variiert werden. Vorzugsweise beträgt das Gewichts-Verhältnis der Wirkstoffe 20:1 bis 1:20, insbesondere 10:1 bis 1:10, besonders bevorzugt 2:1 bis 1:2.

Bei Verwendung von Kombinationen von Wirkstoffen der Gruppe der Flavonoide bzw. deren Derivaten und der Gruppe der Zimtsäure bzw. ihrer Derivate mit der Gruppe des Tocopherols bzw. seiner Derivate können die Gewichts-Verhältnisse vorzugsweise in den folgenden Grenzen variiert werden: 20:1 bis 1:20, insbesondere 10:1 bis 1:10, besonders bevorzugt 2:1 bis 1:2.

Zur kosmetischen oder dermatologischen Behandlung und/oder Prophylaxe der durch UVB-Strahlung induzierten Immunsuppression, zum Schutz immunkompetenter Zellen wie Langerhanszellen bzw. zum Schutz von Zellbestandteilen werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen, vorzugsweise Kombinationen aus Flavonoiden bzw. deren Derivaten, Zimtsäure und deren Derivaten sowie Vitamin E bzw. dessen Derivate in der für Kosmetika oder Dermatika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge aufgebracht.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Schutze der Haut können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z.B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z.B. eine Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, eine Hydrodispersion, eine wasserfreie Salbe, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. UV/A- und UV/B- Filter, Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen

Formulierung wie Alkohol , Polyol , Polymer , Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, oder flüssige Triglyceride natürlicher Herkunft
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Emulsionen gemäß der Erfindung z.B. in Form einer Sonnenschutzcreme, einer Sonnenschutzlotion oder einer Sonnenschutzmilch sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Gemäß der Erfindung enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Wasserfreie kosmetische und dermatologische Zubereitungen wie Salben oder Hautöle gemäß der Erfindung sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Silikonöle, Wachse und anderen Fettkörper.

Feste Stifte gemäß der Erfindung enthalten z.B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzyliden campher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoessäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoessäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination eines oder mehrerer erfindungsgemäßer Wirkstoffen mit einem oder mehreren UVB-Filtern bzw. erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, welches auch einen oder mehrere UVB-Filter enthalten.

Es kann auch von Vorteil sein, einen oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe mit UVA-Filtern zu kombinieren, die bisher üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Ferner werden vorteilhafte Zubereitungen erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit UVA- und UVB-Filtern kombiniert werden.

Kosmetische Zubereitungen, erfindungsgemäße Wirkstoffe enthaltend, können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Auch diese Kombinationen von UVA-Filter und/oder UVB-Filter und Pigment bzw. Zubereitungen, die diese Kombination enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

All Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1

W/O Creme

	Gew.-%
Paraffinöl	10,00
Petrolatum	4,00
Wollwachsalkohol	1,00
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	3,00
Aluminumstearat	0,40
Diosmin	0,50
Ferulasäure	0,50
Glycerin	2,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm ad	ad 100,00

Beispiel 2

W/O Lotion

	Gew.-%
Paraffinöl	20,00
Petrolatum	4,00
Glucoseseisquiosstearat	2,00
Aluminumstearat	0,40
α -Glucosylrutin	1,00
Kaffeesäure	0,50
Vitamin E Acetat	1,00

Glycerin	5,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

Beispiel 3**O/W Lotion**

	Gew.-%
Paraffinöl	8,00
Isopropylpalmitat	3,00
Petrolatum	4,00,
Cetearylalkohol	2,00
PEG-40 Rizinusöl	0,50
Natriumcetearylsulfat	0,50
Natrium Carbomer	0,40
Ferulasäure	0,50
Phloridzin	0,20
Glycerin	3,00
α -Tocopherol	0,20
Octylmethoxycinnamat	5,00
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

Beispiel 4**O/W Creme**

	Gew.-%
Paraffinöl	7,00
Avocadoöl	4,00
Glycerylmonostearat	2,00
Natriumstearat	1,00
Ferulasäure	0,50
Sophora Japonica Extrakt	0.80
(Sophorine/Fa. Solabia)	
Natriumphytat	1,00
Titandioxid	1,00
Natriumlactat	3,00
Glycerin	3,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

Beispiel 5**Lippenpflegestift**

	Gew.-%
Hydriertes Rizinusöl	4,00
Ceresin	8,00
Bienenwachs	4,00
Carnaubawachs	2,00
Petrolatum	40,00
α-Glykosylrutin	0,10
β-Carotin	0,10
Kaffeesäure	0,30
Paraffinöl, Pigmente und Farbstoffe	ad 100,00

Beispiel 6**Lippenpflegestift**

	Gew.-%
Isopropylanolat	10,00
acetyliertes Lanolin	4,00
Bienenwachs, gebleicht	9,00
Carnaubawachs	4,00
Petrolatum	40,00
Morin	0,10
Tocopherylacetat	0,10
Ferulasäure	0,10

Paraffinöl, Pigment und Farbstoff

ad 100,00

Beispiel 7

Liposomenhaltiges Gel

	Gew.-%
Lecithin	6,00
Schibutter	3,00
Ferulasäure	0,50
Neohesperidin Dihydrochalkon	0,10
Tocopherol	0,20
Biotin	0,08
Natriumcitrat	0,50
Glycin	0,20
Harnstoff	0,20
Natrium PCA	0,50
Hydrolysiertes Kollagen	2,00
Xanthan Gummi	1,40
Sorbitol	3,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

Beispiel 8**Gel**

	Gew.-%
Carbopol 934 P	2,00
Triethanolamin	3,00
Ferulasäure	0,50
Hesperitin	0,10
Tocopherolacetat	0,20
Polyoxyethylensorbitanfettsäureester (Tween 20)	0,50
Glycerin	2,00
Natrium PCA	0,50
Hydrolysiertes Kollagen	2,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

Beispiel 9**Sonnenschutzemulsion**

	Gew.-%
Cyclomethicone	2,00
Cetyldimethicone Copolyol	0,20
PEG-22-Dodecyl Copolymer	3,00
Paraffinöl (DAB 9)	2,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	5,80
Octylmethoxycinnamat	5,80
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	4,00
Hesperidin	0,50
Tocopherylacetat	0,50
ZnSO ₄	0,70
Na ₄ EDTA	0,30
Parfum, Konservierungsmittel, Farbstoffe	nach Belieben
H ₂ O VES	ad 100,000

Beispiel 10**Sonnenschutzemulsion**

	Gew.-%
Cyclomethicone	2,00
Cetyldimethicone Copolyol	0,20
PEG-22-Dodecyl Copolymer	3,00
Paraffinöl (DAB 9)	2,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	5,80
Octylmethoxycinnamat	5,80
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	4,00
Naringin	0,25
Ferulasäure	0,50
Tocopherol	0,50
ZnSO₄	0,70
Na₄EDTA	0,30
Parfum, Konservierungsmittel, Farbstoffe	nach Belieben
H₂O VES	ad 100,000

Beispiel 11

Sonnenschutzemulsion

	Gew.-%
Cyclomethicone	2,00
Cetearylalkohol + PEG-40-hydriertes Rizinusöl + Natrium Cetearylsulfat	2,50
Glyceryllanolat	1,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	0,10
Laurylmethicon Copolyol	2,00
Octylstearat	3,00
Rizinusöl	4,00
Glycerin	3,00
Acrylamid/Natriumacrylat Copolymer	0,30
Hydroxypropylmethylcellulose	0,30
Octylmethoxycinnamat	5,00
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	0,50
Sophora Japonica Extrakt (Sophorine/Fa. Solabia)	0,70
Tocopherylacetat	1,00
Na ₃ HEDTA	1,50
Parfum, Konservierungsmittel, Farbstoffe	nach Belieben
H ₂ O VES	ad 100,000

Beispiel 12

Sonnenschutz mulsion

	Gew.-%
Cyclomethicone	2,00
Cetearylalkohol + PEG-40-hydriertes Rizinusöl + Natrium Cetearylsulfat	2,50
Glyceryllanolat	1,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	0,10
Laurylmethicon Copolyol	2,00
Octylstearat	3,00
Rizinusöl	4,00
Glycerin	3,00
Acrylamid/Natriumacrylat Copolymer	0,30
Hydroxypropylmethylcellulose	0,30
Octylmethoxycinnamat	5,00
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	0,75
Extrakt von Passionsblumen, schwarzen Johannisbeeren und Traubenblättern (AE Complex/Fa. Solabia)	2,50
Ferulasäure	0,30
Na ₃ HEDTA	1,50
Parfum, Konservierungsmittel, Farbstoffe	nach Belieben
H ₂ O VES	ad 100,000

Beispiel 13**Massagecrème**

	Gew.-%
Stearylalkohol	2,00
Petrolatum	4,00
Dimethicon	2,00
Isopropylpalmitat	6,00
Cetearylalkohol	4,00
PEG- 40 Hydriertes Rizinusöl	2,00
Tocopherol	0,50
Frauendistelextrakt	0,30
(Pronalen Silymarin/Fa. Mani GmbH)	
Glycerin	3,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

Beispiel 14**Haarwasser****Gew.-%**

Ethanol	40,00
Diisopropyladipat	0,10
Parfüm	0,10
PEG-40 hydriertes Rizinusöl	0,20
Naringenin	0,10
Tocopherylacetat	0,10
Farbstoff, Konservierungsmittel	nach Belieben
Wasser	ad 100

Beispiel 15**Haarwasser**

	Gew.-%
Isopropylalkohol	45,00
Katzenpfötchenblütenextrakt (Helicrysum)	1,00
Propylenglykol	0,50
Parfüm, Farbstoff, Konservierungsmittel	nach Belieben
Wasser	ad 100

Beispiel 16**Sprayformulierung**

	Gew.-%
Naringenin	0,10
Tocopherol	0,10
Ferulasäure	0,05
Ethanol	28,20
Parfüm	nach Belieben
Propan/Butan 25/75	ad 100

Wirkungsnachw is:

Nachfolgend sollen anhand eines Versuches die vorteilhaften Eigenschaften der vorliegenden Erfindung verdeutlicht werden.

Als Modell für die immunsupprimierende Wirkung der UVB-Strahlung wurde die UVB-Mixed-Lymphocyte-Reaction-Methode (UVB-MLR) verwendet. Die UVB-MLR ist eine Methode, um Effekte von Prüfsubstanzen auf die UVB-induzierte Suppression einer zellulären Immunantwort zu analysieren. Es handelt sich dabei um eine Modifikation der MLR, eines immunologischen in-vitro-Standardverfahrens, welches als Maß für die Aktivierung und Funktionalisierung des T-Lymphocytensystems dient.

Die Prüfsubstanzen werden hierzu den Zellkulturen in verschiedenen Konzentrationen zugefügt. Als Bestrahlungsquelle diente eine Phillips TL 20W/12-Lampe.

7,5 mJ UVB/cm², 15 mJ UVB/cm², und 30 mJ UVB/cm² wurden als Bestrahlungsdosis eingesetzt.

Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes zweier gesunder humaner Spender werden mittels einer Dichte-Gradienten-Zentrifugation aufgereinigt und gemeinsam in Mikrotiter-Platten kultiviert. Die Einzelkultur setzt sich hierbei zusammen aus $3,0 \cdot 10^5$ mit Mitocytin behandelten Stimulatorzellen (Spender A) und $2,5 \cdot 10^5$ Responderzellen (Spender B) (Inkubation bei 37° C, 7,5 % CO₂, 10 % FCS (Fötales Kälberserum) in RPMI 1640 Medium).

In einer "one way"-MLR sind die Stimulatorzellen durch die Behandlung mit Mitocytin physiologisch arretiert, so daß lediglich sie als zelluläres Antigen für die Responderzellen dienen, deren Proliferation über den Einbau von ³H-Thymidin bestimmt wird. Die Responderzellen werden von den Stimulatorzellen nicht mehr als Antigen erkannt.

Der Einbau von ³H-Thymidin wird nach Separation aller Zellen, also Stimulator- und Responderzellen analysiert. Die Menge des inkorporierten ³H-Thymidins

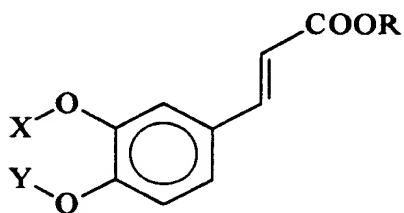
korreliert mit der Fähigkeit zur Immunantwort: je weniger ^3H -Thymidin inkorporiert wird, desto stärker ist die UVB-Immunsuppression.

Um nun den Einfluß von UV-Licht auf die Zellproliferation (Responderzellen) zu bestimmen, werden die Stimulatorzellen vor ihrer Inkubation mit den Responderzellen mit der entsprechenden UVB-Dosis bestrahlt. In entsprechenden Parallelansätzen ist die entsprechende Prüfsubstanz während der Bestrahlung im Kulturmedium zugegen.

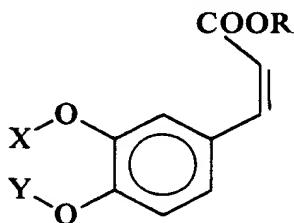
Durch Vergleiche der in Ab- und Anwesenheit von Prüfsubstanzen erreichbaren Proliferation der Responderzellen, nach erfolgter Ko-Kultivierung mit den Stimulatorzellen, ermöglicht Aussagen über Immunprotektive Eigenschaften dieser Substanzen auf der Ebene UVB-induzierter Immunsuppression.

Im Versuch getestete erfindungsgemäße, gegen UVB-Immunsuppression wirksame Agentien:

Chrysin, Naringin, Hesperidin, Naringenin, Hesperitin, Morin, Phloridzin, Diosmin, Neohesperidin Dihydrochalcon, Flavon, Glucosylrutin sowie Zimtsäurederivate der allgemeinen Formel



und/oder wirksame Mengen an Zimtsäurederivaten der allgemeinen Formel



wobei die Gruppen X, Y und R unabhängig voneinander gewählt werden können aus der Gruppe H, verzweigtes bzw. unverzweigtes Alkyl mit 1 - 18 C-Atomen, wurden als Prüfsubstanz verwendet.

Ergebnis:

Es konnte bei allen vorab genannten getesteten erfindungsgemäßen, gegen UVB-Immunsuppression wirksamen Agentien und für alle für alle drei UVB-Dosiswerte eine signifikante immunprotektive Wirkung beobachtet werden.

Literatur zur verwendeten Methode:

Blain, B. et al. (1964), **Blood** 23, S.108,

Meo, T. et al. (1975), **Transplant. Proc.** 7, S.127

Mommaas, A. M. et al. (1990), **J. Invest. Dermatol.** 95, S.313

Marinus, C. G. et al. (1991), **J. Invest. Dermatol.** 97, S.629

Patentansprüche

1. Verwendung kosmetischer und dermatologischer Zubereitungen mit

a) einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Flavonoide oder mit

b) einem Gehalt an einer Wirkstoffkombination, enthaltend eine Verbindung oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Flavonoide in Kombination mit einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der Zimtsäurederivate und

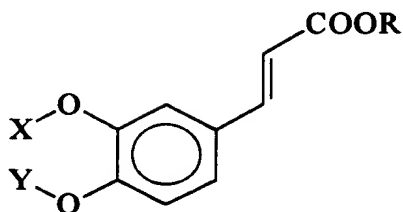
c) gegebenenfalls einem zusätzlichen Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der Antioxidantien zur Behandlung oder prophylaktischen Behandlung der durch UVB-Strahlung induzierten Immunsuppression, insbesondere zur Behandlung oder prophylaktischen Behandlung entzündlicher, allergischer oder autoimmunreaktiver Erscheinungen und zum Schutz von Zellen, welche an der Immunantwort der Haut beteiligt sind.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Flavonoide gewählt sind aus der Gruppe alpha-Glucosylrutin, alpha-Glucosylmyricitrin, alpha-Glucosylisoquercitrin und alpha-Glucosylquercitrin, Quercitin, Rutin, Chrysin, Kaempferol, Myricetin, Rhamnetin, Apigenin, Luteolin, Naringin, Hesperidin, Naringenin, Hesperitin, Morin, Phloridzin, Diosmin, Fisetin, Vitexin, Neohesperidin Dihydrochalkon, Flavon, Glucosylrutin und Genistein.

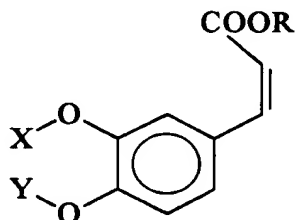
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen die Kombination b) enthalten.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen eine oder mehrere Hydroxymzimsäuren enthalten.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Zimsäuredeivate der Formel



und/oder wirksame Mengen an Zimsäurederivaten der allgemeinen Formel



verwendet werden, wobei die Gruppen X, Y und R unabhängig voneinander gewählt werden können aus der Gruppe H, verzweigtes bzw. unverzweigtes Alkyl mit 1 - 18 C-Atomen.

6. Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Kaffeesäure und/oder Ferulasäure enthalten.

7. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Zubereitungen mit Kombinationen b) alpha-Glucosylrutin und/oder Ferulasäure enthalten.